

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-311024

(43)Date of publication of application : 15.12.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/55

A61K 9/00

(21)Application number : 01-099031

(71)Applicant : ASTA PHARMA AG

(22)Date of filing : 20.04.1989

(72)Inventor : HETTCHHE HELMUT

(30)Priority

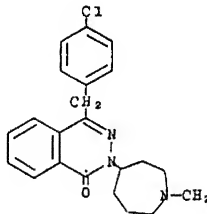
Priority number : 88 3813244 Priority date : 20.04.1988 Priority country : DE

## (54) PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING AZELASTINE AND HAVING CONTROLLED RELEASABILITY OF ACTIVE SUBSTANCE AND ITS PRODUCTION

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject preparation composed of azelastine and a retarding component, having a specific azelastine releasing rate, effective for widely or completely suppressing the sedative side action and free from bitter taste after administration.

CONSTITUTION: This pharmaceutical preparation is composed of 1 pt.wt. of azelastine of the formula [4-(4-chlorobenzyl)-2-(perhydro-1-methylazepin-4-yl)-1-(2 H) phthalazinone] having antiallergic and antihistaminic actions and useful for the prevention of asthma and 0.001-800 pts.wt. of a retarding component and has an azelastine releasing rate of 0.05-5mg/hr measured in an aqueous solution of pH1.0 and/or pH6.8. The preparation contains azelastine in a state coated with the retarding component, bonded to a cation exchange material, mixed with an osmotic active substance and coated with a semipermeable membrane or embedded in a fat or a fat-like substance. The content of azelastine in a prescription is preferably 0.1-50mg for oral administration, 0.1-500mg for parenteral administration and 5-5,000mg for percutaneous administration.



⑫ 公開特許公報(A) 平1-311024

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)12月15日

A 61 K 31/55  
9/00

ACF

7375-4C  
A-7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全15頁)

⑬ 発明の名称 アゼラスチン含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤及びその製法

⑯ 特 願 平1-99031

⑰ 出 願 平1(1989)4月20日

優先権主張 ⑱ 1988年4月20日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3813244.3

㉑ 発 明 者 ヘルムート・ヘツヒ  
エ ㉒ ドイツ連邦共和国デーツェンバツハ・マルチンシュトラ  
ーセ 23

㉓ 出 願 人 アスターファルマ・ア  
クチェンゲゼルシャフ  
ト ㉔ ドイツ連邦共和国フランクフルト・アム・マイン1・ヴ  
アイスミューラーシュトラッセ 45

㉕ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄 外1名

明 細 書

1 発明の名称

アゼラスチン含有する調節された作用物質  
放出性の医薬調製剤及びその製法

2 特許請求の範囲

1. 遅延成分の使用下のアゼラスチン含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤において、アゼラスチン(塩基に調して)1重量部に対して遅延成分0.001~800部であり、かつアゼラスチンはその生理学的に認容性の塩の形で存在してよくかつアゼラスチンの放出速度は1時間当り0.05~5mgであり、この際、放出速度はpH1.0及び/又はpH6.8の試験水溶液中で測定される、アゼラスチン含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤。

2. 作用物質アゼラスチン又はその生理学的に認容性の塩は、場合により調節放出のための他の常用の助一及び溶剤の添加下に、
  - a) 1種又は数種の遅延成分で被覆されている

か又は

- b) 陽イオン交換体に結合されているか又は
- c) 1種又は数種の低活性の物質と混合されかつ半透膜で被覆されていてかつ膜に孔があるか又は
- d) 消化脂肪、不消化脂肪もしくは脂肪様物質、ポリマー又は膨潤物質の群よりなる1種又は数種の物質中に入れられているか又はこれらの物質に結合していることを特徴とする、請求項1記載の医薬調製剤。
3. 投薬形は経口適用のためにはアゼラスチン作用物質0.1~50mg、腸管外適用には0.1~500mg及び経皮適用には5~5000mgを含有することを特徴とする、請求項1記載の医薬調製剤。
4. アゼラスチン(この際アゼラスチンはその生理学的に認容性の塩の形で存在してよい)1重量部(塩基に調して)を、遅延成分0.001~800重量部及び場合により他の常用の製薬学的助一及び溶剤と共に加工し、

かつアゼラスチン0.05～5mg/時間の放出速度に調整することを特徴とする、請求項1記載のアゼラスチンを含有する調節された作用物質放出性の医薬調剤の製法。

5. 作用物質アゼラスチン又はその生理学的に吸収性の塩を、

a) 1種又は数種の遅延成分で被覆するか又は  
b) 陽イオン交換体に結合するか又は

c) 1種又は数種の浸透活性の物質と混合しかつ半透膜で被覆し、この膜に孔をあけるか又は

d) 消化脂肪、不消化脂肪もしくは脂肪様物質、ポリマー又は膨張物質の群よりなる1種又は数種の物質中に封入するか又はこれらの物質に結合させ、この膜付加的に前記の作業方法において更に他の常用の助及び添加剤を共用することもできる、請求項4記載の医薬調剤の製法。

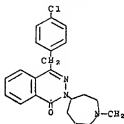
6. 投薬形は経口適用にはアゼラスチン作用物質0.1～500mg、経管外適用には0.1～500mg

及び経皮適用には5～50000mgを含有する請求項4及び/又は5記載の医薬調剤の製法。

### 3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

アゼラスチンは次の構造式：



のフタラジノン-誘導体である。化学名は4-(4-クロルベンジル)-2-(ペルヒドロ1-メチルアゼピシン-4-イル)-1-(2H)フタラジノンである。

〔従来の技術〕

アゼラスチンは特に喘息予防に使用される。同様にアゼラスチンは抗アレルギー及び抗ヒス

タミン特性を有する(西ドイツ国特許(DE-PS)第2164058号明細書参照)。

アゼラスチンの使用における実験的な欠点の1つは副作用発現にある。多くの患者は傾眠、昏睡等も報告している。特にアゼラスチンの使用の初日にはこの副作用が発現し、従つて患者による自動車及び機械の操作は不可能であり、並びにこの患者の一般的注意力は強く減退する。

従つて、副作用発現を示さないアゼラスチンの投薬形を使用することが極めて望ましくかつ重要な医学的進歩とみなされる。

過去においては副作用の除去のために、当該の緩作用物質及びカフェインよりなる組合せ製剤を開発するような方法を適用行なつた。この際カフェインは作用物質の鎮静化特性を拮抗する課題を有した。この方法はアゼラスチンに適用できない。それというのもアゼラスチン及びカフェインの消去半値時間 $t_{1/2}$ ( $t_{1/2}$ は、その時間内で血中における作用物質の血漿濃度が他の作用物質供給なしに一定の出発値からこ

の値の半分まで減少する時間である)は著しく相互に異なるからである；アゼラスチンの $t_{1/2}$ は20時間であるがカフェインの $t_{1/2}$ はたつたの3.5時間である。従つて、アゼラスチン及びカフェインの同時投与では一定の時間後にカフェインの効果は弱まり、それによつてアゼラスチンの鎮静化効果が再び現われると考えられる。

ところで常法は、投薬形において作用物質カフェインの放出を延長された作用時間となる程に強く遅延することにある。しかしこの方法は、生体内での両作用物質の血中濃度経過が密着して一様になるという困難につながっている。これは放出値における大きな差異のために目下使用されている技術では不可能である。

アゼラスチンは非常に不快な味を有し、従つて例えば特に液状のアゼラスチン調剤(例えばシロップ)は患者によつて、特に子供によつて受け入れられないもしくは拒絶される。しかし今や本発明によりその味が著しく改善されて

いるアゼラスチン調製剤が同様に可能である。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明の課題は、作用物質アゼラスチンを含む医薬調製剤及びその製法を提供することであり、この際アゼラスチンの鎮静化副作用は、広汎にもしくは全く抑制されている。

〔課題を解決するための手段〕

この課題は、常用の助-及び添加剤及び遅延成分を含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤によつて解決され、これでは、作用物質アゼラスチンもしくはその生理学的に認容性の塩は調節されて放出され、塩基に關してアゼラスチン1重量部に対して遅延成分0.001～800重量部の量で存在しかつアゼラスチン0.05～5mg、例えば0.05mg～3mg又は同様に0.05mg～1mg/時間の放出になることを特徴とする。

1時間当り0.05～5mgのアゼラスチンの放出速度の測定はpH1.0及び/又はpH6.8の試験水溶液中で測定される。この試験溶液では前記

副作用の疲労なしにアゼラスチンの投薬形を得るためにカフェインの添加（遅延する又は非遅延するか）を必要とせずに、作用物質アゼラスチン自体を遅延させることがすでに十分であることが意外にも確かめられた。すなわち作用物質アゼラスチンを、長時間に渡つて作用物質を放出する投薬形にする（かつそれで作用物質の‘遅延化’を実施する）場合に、この投薬形で治療された人間においては副作用の疲労もは認められない。これはアゼラスチンがすでに述べた消去半減時間20時間を有する物質であるだけに一層意外である。

従来製薬学的技術においては、例えば最高10時間までの短かい半減時間を有する物質にのみ遅延化法を適用して来た。20時間の半減時間を有する作用物質の遅延化は従来製薬学の科学においては全く過激と見られる。

意外にもこの投薬形においては、その適用の際に従来認められた苦味が服用後に現われないことがつたされる。

のpH-値を有する水溶液が重要である。pH-値の調整は塩の添加により又は常用の緩衝液の添加により行なわれる。

アゼラスチンが塩の形で存在する場合に、前記の、塩基に關したアゼラスチン量は塩のより高い分子量により相応して高まる。記載‘アゼラスチン’における本発明の明細書中の量記載は、常に塩基に關しかつ塩の存在では高められた分子量に相応して換算されねばならない。

課題は、常用の助-及び添加剤及び遅延成分に作用物質を入れることによる調節された作用物質放出性の医薬調製剤の製法も包含し、これは、調節されて放出すべき作用物質としてアゼラスチンもしくはその生理学的に認容性の塩を塩基に關してアゼラスチン1重量部対遅延成分0.001～800重量部の割合で使用しかつアゼラスチン0.05～5mg/時間の放出速度を調整することを特徴とする。

本発明の有利な実施態様は請求項2又は3に記載されている。

すなわち本発明の目的は作用物質アゼラスチンもしくはアゼラスチンの生理学的に認容性の塩の調節された放出性の投薬形である。適当な塩は例えば塩化物、酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、脂肪酸塩、グルコン酸塩、エンボン酸塩（Embonat）である。

本発明のもう1つの目的は、作用物質アゼラスチンもしくはアゼラスチンの生理学的に認容性の塩の調節された放出性の投薬形の製法である。

一般に本発明による投薬形から水性媒体、例えば試験-又は体液中へのアゼラスチンの放出は1時間当り0.05～5mgである。

投薬形としては、例えば次のものがこれに該当する：遅延錠剤、遅延カプセル剤、丸剤、シロップ、揮込み剤、注射剤、錠剤、水性又は油性懸濁液、油性溶液、顆粒剤、糖衣錠、軟ゼラチンカプセル剤、微小カプセル剤。

本発明による調製剤は次のようにして得ることができる：

1. 生理学的に相容性の陽イオン交換体へのアゼラスチンの結合による。このような陽イオン交換体としては例えば次のものを使用することができる：交換可能な陽子、酸性基： $\text{COO}^-$ を有するアクリル-及びメタクリル樹脂、例えばアンバーライト( Amberlite )<sup>®</sup> IRP-64、交換可能な $\text{Na}^+$ 、酸性基： $\text{SO}_3^-$ を有するポリスチロール樹脂、例えばアンバーライト<sup>®</sup> IRP-69。

イオン交換体においては酸性のイオン交換体が重要である。アゼラスチン：イオン交換体の最高比は約1：1であり、最小比は作用物質約1重量部対イオン交換体樹脂800部である。既に作用物質1重量部に対してイオン交換体1～400重量部、特に極めて有利にイオン交換体1～100重量部を使用する。

アゼラスチンの結合は、アゼラスチン溶液をカラム中のイオン交換体の層を通過させる又はアゼラスチンの溶液中にイオン交換体を懸濁させ、攪拌後に濾別しかつ洗浄することによつて

行なわれる。負荷したイオン交換体を約50℃までの温度で乾燥させる。殊に、米国特許( ローマ )第4221776号明細書に記載されているように、更に負荷したイオン交換体粒子に被覆を与える。付加的に被覆することの利点は、作用物質の放出率が被覆材料の選択によつて変化しかつ影響されることにある。被覆を備えた負荷イオン交換体粒子の乾燥は70℃～90℃の熱気で行なうことができる。

負荷イオン交換体粒子を硬質ゼラチンカプセル中に満たし、又は水及び粘着剤、糊剤及び安定剤及び貯蔵剤を用いて投薬形として懸濁液を製造することができる。

2. 作用物質粒子、顆粒-又はペレット-粒又はアゼラスチンを含有する錠剤を次の物質よりなる被覆物で被覆すること(この際これらの被覆物質を混合して使用することもできる)：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又はアセテートスチレート；セルロース、糊粉-、並びにポリビニルアセテートフタレ-

ト；カルボキシメチルセルロース；ポリビニルアセテート；メチルセルロースフタレート、メチルセルローススチレート、メチルセルロースフタレートスチレート並びにメチルセルロースフタル酸半エステル；ゼイン；エチルセルロース並びにエチルセルローススチレート；シエラック；グルテン；エチルカルボキシエチルセルロース；エタクリレート-無水マレイン酸-コポリマー；無水マレイン酸-ビニルメチルエチル-コポリマー；ステロール-マレイン酸-コポリマー；2-エチル-ヘキシル-アクリレート-無水マレイン酸；クロトン酸-酢酸ビニル-コポリマー；グルタミン酸/グルタミン酸エステル-コポリマー；カルボキシメチルエチルセルロースグリセリンモノオクタノエート；セルロースアセテートスチレート；ポリアルギニン；脂肪、油、蜜、脂肪アルコール；メタクリル酸及びメタクリル酸エステルよりなる陽イオンポリマー(ユードラザット<sup>®</sup> L、ユードラザット<sup>®</sup>

B)；アンモニウム基の含量の少ないアクリル-及びメタクリル酸エステルよりなるコポリマー(ユードラザット<sup>®</sup> BB)、並びにアクリル-及びメタクリル酸エステル及びトリメチルアンモニウムメタクリレートよりなるコポリマー(ユードラザット<sup>®</sup> RL)、アクリル酸エチル-及びメタクリル酸メチルエステル70：30よりなるコポリマー(ユードラザット<sup>®</sup> BB 30D)、アクリル酸、メタクリル酸並びにそれらのエステルよりなるコポリマー(遊離カルボキシル基対エステル基の比、例えば1：1)(ユードラザット<sup>®</sup> L 30D)。

前記の物質は付加的に常用の軟化剤(例えばサブチルセバート、クエン-及び酒石酸エステル、グリセリン及びグリセリンエステル、フタル酸エステル及び同様の物質)、更に水溶性物質、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン及びポリビニルアセテートよりなるコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ

ビルメナセルロースの添加物を含有することができる。固体、例えば滑石及び／又はステアリン酸マグネシウムを被覆物中に添加することも可能である。

ペレット粒、顆粒又は錠剤は有機酸（例えばクエン酸、酒石酸、マレイン、フマル、アスコルビン酸）の添加物を加入混合させて含有することもできる。

被覆は有機溶剤中の懸液又は有機溶剤又は水中の前記物質の懸濁液の噴霧によつて行なわれ、この際他に助剤、例えば界面活性物質、染料がその加工可能性の最適化のために添加されていよい。

噴霧は例えば熱衣ガマ又は穿孔ガマ中で、又は空気懸濁法（Luftaufsuspensions-verfahren）（例えばグラツト・滴動層装置（Glatt Wirbelschichtanlage）WUSD 5）で行なわれる。被覆はコアバベーション法で行なうこともでき、この際いわゆる微小カプセルが生成される。

5. アゼラスチン及び例えば酢酸セルロース70～90重量%及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（30～10重量%）よりなる半透膜を有する1種又は数種の浸透活性物質（例えばマンニト、ソルビト）を含有する圧縮形成剤、錠剤、顆粒の被覆。

浸透活性物質としては更に次のものが重要である：半透膜を介して外液に対して浸透圧勾配を生じさせる有機及び無機化合物又は可溶物質。浸透作用を有する医薬又は浸透作用を有する化合物は硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、硫酸水素カリウム、尿素、蔗糖及び同様のものを包含する。他の浸透作用を有する医薬は米国特許（U S P 8）第3854770号、第4077407号及び第4235236号明細書から公知である。

浸透性及び逆浸透性のためのポリマーとして公知である半透性物質としては例えば次のものが重要である：アクリル酸セルロース、ジア

被覆は前記の物質の水性分散液の凝固によつて（作用物質を分散液と混合しかつ水を乾燥によつて除去することにより）行なうこともできる。

被覆された作用物質粒子及び被覆された顆粒を打錠して錠剤にし、被覆されたペレットを錠剤ゼラチンカプセルに結めることができる。

作用物質粒子又は作用物質粒子を含有する顆粒の被覆の際には、ペレットにおけるよりももつと被覆物質を過剰使用する、それというのも被覆されねばならない表面は実際はペレットにおけるよりも大きいからである。

作用物質1重量部に対して被覆物質0.001～800重量部を使用することができる。作用物質1部及び被覆材料0.005～500重量部の重量比が有利であり、作用物質1重量部当り被覆材料0.01～200重量部が特に極めて有利である。被覆物質の塗布は高めた温度で、特に空気流中で行なわれる。供給空気温度例えば70～90℃；排出空気温度例えば40℃まで。

リル酸セルロース、トリアリル酸セルロース、酢酸セルロース、ジ酢酸セルロース、トリ酢酸セルロース、*p*-グルカン-*α*-セタート、*α*-セトアルデヒド-ジメチル-*α*-セタート、セルロース-*α*-セタート-エチル-カルバメート、ポリアミド、ポリウレタン、スルホン化ポリステロール、セルロース-*α*-セタート-*β*-アラビノース、セルロース-*α*-セタート-メチル-カルバメート、セルロース-*α*-セタート-スクシネート、セルロース-*α*-セタート-ジメチルアミノ-*α*-セタート、セルロース-*α*-セタート-クロロ-*α*-セタート、ジバリンチン酸セルロース、セルロース-ジオクタノエート、セルロース-ジカプリレート、セルロース-ジペンタノエート、セルロース-*α*-セタート-パレレート、セルロース-*α*-セタート-p-トルオール-スルホネート、セルロース-*α*-セタート-ブチレート、エチルセルロース、米国特許（U S）第3173876号、第3276586号、第3541005号、第3541006号及び第3546142号明

細書に記載されているような、多陽イオン (Polykation) 及び多陰イオン (Polyanion) の共通の炭素により生成されている選択的浸透性ポリマー。

このような半透膜での被膜は例えば西ドイツ特許公開 (DE-A) 第3310081号又は西ドイツ国特許公開 (DE-A) 第3310096号明細書に依り行なうこともできる。

浸透性物質の割合は、アゼラスチン1重量部に對して、10~800重量部、殊に20~600、特に僅て有利に50~400重量部であつてよい。被覆物質は、半透膜が50~500 $\mu$ m、殊に100~300 $\mu$ m厚である量で塗布される。

作用物質及び浸透性物質の加工は室温及び80℃の間で行なわれてよい。溶解率の調整のために例えばレーザー光線に依り鑲嵌に孔をあけ、従つてそれから製造された錠剤を水性液体に入れた後に作用物質は移入する液体によつて溶解もしくは膨潤されかつ孔を通つて圧し出さ

れる。半透膜の塗布は例えば供給空気温度70~90℃で行なわれる。

場合により、半透膜はもう1つの微細孔層を有するもしくは微細孔物質を加へられていてもよい(これについては西ドイツ国特許公開公報 (Deutsche Offenlegungsschrift) 第3310081号明細書、例えば7~17頁参照)。

第3310081号明細書、例えば7~17頁参照)。

微細孔層の製造のために適当である物質は、例えばカルボネート基がポリマー鎖中で繰り返す炭素の線状ポリエステルよりなるポリカルボネート、ジヒドロキシ-芳香族化合物、例えばビスフェノールのホスゲン化により製造されている微細孔物質、微細孔ポリ塩化ビニル、微細孔ポリアミド、例えばポリヘキサメチレン- $\alpha$ -ピピン酸アミド、ポリ塩化ビニル及びアクリルニトリルから生成されているものを含む微細孔モダクリルポリマー (Modacrylpolymer)、微細孔スチロール-アクリルモノマー及びそのコポリマー、直鎖中のジフェニレンスルホンによ

つて特徴付けられる微細孔ポリスルホン、ハロゲン化ポリビニリデン、ポリクロロエーテル、アセチルポリマー、ジカルボン酸又は無水物をアルキレンポリオールでエステル化することによつて製造されるポリエステル、ポリアルキレンスルファイド、フェノール性ポリマー、ポリエステル、水に対する減少した透過性及び生物学的载体を有する置換されたアンヒドログルコース単位を有する微細孔多糖類、不斉多孔ポリマー、網状化オレフィンポリマー、被らされた密度を有する疎水性又は親水性微細孔ホモポリマー、コポリマー又は共重合体 (Interpolymer) 並びに米国特許 (US-PS) 第3595752号、第3643178号、第3654066号、第3709774号、第3718532号、第3803601号、第3852224号、第3852388号及び第3853601号明細書中; 英国特許 (GB-PS) 第1126849号明細書中及びケミカル・アブストラクト (Chemical Abstracts) 71巻、427頁、

22573頁、1969年に記載されている物質を包含する。

微細孔層の製造のための他の微細孔物質はポリクレタン、網状化の鎖延長されたポリクレタン、ポリイミド、ポリベンゾイミダゾール、コロジオン、再生蛋白質、半固体の網状化ポリビニルピロリドン、高分子電解質ゾルへの多価陽イオンの拡散により製造されている微細孔物質、ポリスチロールの微細孔誘導体、例えばナトリウムポリスチロール-スルホネート、ポリビニルベンジレートリメチル-アンモニウムクロリド、微細孔アクリル酸セルロースを包含しかつ同様の微細孔ポリマーが米国特許 (US-PS) 第3524753号、第3565259号、第3276589号、第3541055号、第3541006号、第3546142号、第3615024号、第3646178号及び第3852224号明細書から公知である。

微細孔層の製造に適当である孔形成体は固体及び孔形成液体を包含する。この際に使用され

る孔形成体という表現は、微細通路を形成する物質も包含しかつ孔形成体の除去は2種の種類になりうる。孔形成剤という表現は本明細書の範囲では半固体及び粘性液体を包含する。孔形成体は無機又は有機であつてよくかつ層形成ポリマーは一般に孔形成体5〜70重量%、特に20〜50重量%含有する。孔形成体という表現は固体に対しても並びに液体に対しても、有効な開口細胞状の微細孔層の形成下に、適用範囲に存在する液体を通つて微細孔膜の前駆体から溶出され、抽出され又は脱出され得る物質を包含する。孔形成固体は約0.1〜200 $\mu$ mの粒度を有しかつアルカリ金属塩、例えば硫酸リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カルシウム、硫酸カルシウム、硫酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び同様のものを包含する。有機化合物、例えば糖、サッカロース、グリコース、フルクトース、マンニツト、マンノース、ガラクトース、ソルビツト及び同様のものを包含するサッカライド。可溶ポリ

マー、例えばカーボボックス、カーボポール(Carbopol)及び同様のものを使用してもよい。更に孔形成剤はジオール、ポリオール、多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリグリコール、ポリ(ローウ)ーアルキレンジオール及び同様のものを包含する。

4. アゼラスチン作用物質の次の物質又はこれらの物質の混合物への添加又は結合：

消化性脂肪、例えば飽和脂肪酸 $C_{18}H_{36}O_2$ 〜 $C_{24}H_{48}O_2$ のトリグリセリド及びそれらの混合物、落花生油及び水素添加された落花生油、ヒマシ油及び水素添加されたヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、桐油及び水素添加された桐油、トウモロコシ油、小麦胚芽油(Weizenkeimöl)、ヒマワリ油、たら肝油、パルミチン酸及びステアリン酸のグリセリンとのモノー、ジー、トリエステルの混合物、グリセリントリオレート、ジグリコールステアレート、ステアリン酸。

不消化性脂肪もしくは脂肪族物質、例えば脂肪族飽和又は不飽和脂肪酸(2〜22C-原子、

特に10〜18C-原子)と1価の脂肪族アルコール(1〜20C-原子)とのエステル、カルナウバ蠟、蜜蝋、鎖長 $C_8H_{17}OH$ 〜 $C_{30}H_{61}OH$ 、特に $C_{12}H_{25}OH$ 〜 $C_{24}H_{49}OH$ の脂肪アルコール(直鎖又は分枝鎖)の)。

ポリマー、例えばポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリアクリル酸(カーボポール<sup>®</sup>)；メタクリル酸及びメタクリル酸エステルよりなる陰イオン重合体(ユードラザット<sup>®</sup> L、ユードラザット<sup>®</sup> S)、トリメチルアンモニウム-メタクリレートとのアクリル-及びメタクリル酸-共重合体(ユードラザット<sup>®</sup> R L、ユードラザット<sup>®</sup> R B)。

アクリル酸エステル及びメタクリル酸メチルエステルの共重合体(ユードラザット<sup>®</sup> H30D)、アクリル酸、メタクリル酸並びにこれらのエステルよりなる共重合体(遊離カルボキシル基対エステル基の比1:1)(ユードラザット<sup>®</sup> L30D)、ポリエチレン、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ脂肪酸、ポリ乳酸、乳酸及びグリ

コール酸よりなるコポリマー(製造者：ペーリンガー・インゲルハイム(Boehringer Ingelheim)、乳酸及び酸化エチレンよりなるコポリマー、グリコール酸及び酸化エチレンよりなるコポリマー、乳酸及びヒドロキシ脂肪酸よりなるコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース-フタレート又はアセテートスタシネート；セルロースアセテートフタレート、硫酸アセテートフタレート、並びにポリビニルアセテートフタレート；カルボキシルメチルセルロース；メチルセルロース-フタレート、-スタシネート、-フタレート-スタシネート、メチルセルロース-フタル酸半エステル；ゼイン；エチルセルロース；シエラック、グルテン；エチルカルボキシルエチルセルロース；エタクリレート-無水マレイン酸-コポリマー；無水マレイン酸-ビニルメチルエーテル-コポリマー；ステロール-マレイン酸-共重合体；2-エチルヘキシル-アクリレート-無水マレイン酸；クロトン酸-ビニルアセテート-コポリマー；グルタミン酸／



グルタミン酸エステル-コポリマー；カルボキシメタルセルロース-グリセリン-モノオクタノエート；セルロースアセテートスタシネート；ポリアルギニン；交差網状化アルギネート；交差網状化ゼラチン；

脂質物質、例えばメタルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（ファルマコート（Pharmacoat）、メトセル（Methocel））、メタルセルロースのプロピレングリコールエーテル、アルギニン酸及びその塩（ $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 塩）、同様にアルギニン酸ナトリウム及びカルシウム塩よりなる混合物、例えば  $\text{CaHPO}_4$ ）、脂肪、カルボキシメタル脂肪、カルボキシメタルセルロース及びそれらの塩（例えば  $\text{Na}^+$  塩）、ガラクトマンナン、アラビアゴム、カラヤゴム、ガツナゴム、寒天、カラゲーン、キサンタンゴム、グアーゴム及びそれらの誘導体、イノゴメの粉、プロピレングリコールアルギネート、ベータチン、トラガント。

に無害にするか又は場合により調剤及び／又は沈殿抑制剤、例えば高分散性の二酸化珪素（例えばエーロジル（Aerosil）<sup>®</sup>）の添加後に均質化しかつビンに詰める。

b) アゼラスチンを前記の脂肪、ポリマー又は脂質物質又はこれらの物質の混合物と、同じく熱の作用下で、混合しかつ場合により他の助剤の添加後に混合物を打錠して錠剤にするか又はペレットに成形することによる。

c) アゼラスチンを水又は有機溶剤、例えばエタノール、酢酸エチル、アセトン又はイソプロパノール中の前記脂肪又はポリマーの溶液と混合し、場合により賦形剤、例えばセルロースと混合し、並びに次いで溶剤を蒸発させかつ得られる作用物質層状物を他の助剤と混合しかつ成形体、例えば錠剤又はペレットに加工することによる。

d) アゼラスチン及び前記の脂質物質よりなる混合物を有機溶剤、例えばエタノール、酢酸エチル、アセトン又はイソプロパノールで、場合

これらの遅延成分においてはアゼラスチン1重量部に対して遅延成分1～800重量部、殊に1.5～600重量部、特に極めて有利に2.0～400重量部を使用する。これらの調剤剤の製造は18℃～80℃の温度で行なわれる。

これらの錠剤形の製造を次のように行うことができる：

a) アゼラスチン又はその塩を前記の脂肪又は脂質物質又はその混合物中に、同様に前記の物質の溶解下に、溶解又は分散させ、かつ引続いて再冷却し、粉碎し、場合により他の物質、例えば前記の水溶性又は水に膨潤可能な物質を添加しかつ打錠して錠剤にすることによる。脂質物の冷却及び粉碎は1工程で実施することもできる、すなわち脂質物を冷却水に分散させるか又は喚速凝固させることによる。遅延化剤として前記の他を使用する場合には、アゼラスチンもしくはその塩を他中に溶解又は懸濁させかつ場合によりアルミニウムモノステアレートをも2%まで添加した後にアンプルに詰め、かつ次

により結合剤、例えばポリビニルピロリドン又はポリビニルピロリドン及びポリ酢酸ビニルよりなるコポリマーの添加下に、攪拌せ、得られる混合物を顆粒化し、次いで乾燥し、場合により他の助剤を添加しかつ混合物を打錠して錠剤にすることによる。

e) アゼラスチンを分子量200～1500のポリエチレングリコール中の天然又は人工樹脂、例えばシエラック又はポリ酢酸ビニルの溶液と混合し、場合により他の助剤、例えばステアレート又は脂肪酸を添加しかつ得られる組成物を軟一又は硬質ゼラチンカプセルに封めることによる。

医薬調剤剤の製造は自公知の方法で極めて一般的に行なわれ、この際遅延成分のほかに公知で常用の製薬学的助剤並びに他の常用の賦形剤及び希釈剤を使用してよく、この際遅延成分として挙げられた助剤は更に他の作用を發揮することもでき、例えば離型剤（Formtrennmittel）として又は崩解剤（Sprengmittel）として作

用する。このような試形及び助剤としては例えば次の文献箇所で製薬学、化粧品及び調製分野のための助剤として推奨されもしくは挙げられている物質が重要である：ウルマンズ・エンスイクロペディア・デア・テヒニツシエン・ヒエミー（*Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie*）4巻（1953年）、1～39頁；ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス（*Journal of Pharmaceutical Sciences*）52巻（1963年）、918頁以降、クゼツチム（H.v. Csetech）ーリンザンベルト（*Lindenwald*）、ヒルフスストツフエ・フムア・ファルマツイエ・ウント・アンゲレンツエンテ・ゲビエテ（*Hilfestoiffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete*；*Pharm. Ind.* 2号、1961年、72頁以降）；フィードレル（*Dr. H.F. Fiedler*）、レキシコン・デア・ヒルフスストツフエ・フムア・ファルマツイエ（*Lexikon der Hilfestoiffe für Pharmazie*）、コスメツツク・ウント・アンゲ

レンツエンテ・ゲビエテ（*Kosmetik und angrenzende Gebiete*）、2版、エディタイオ・カントー（*Editio Cantor*）、ビュルテンベルグ（*Württemberg*）のオーレンドルフ（*Aulendorf*）1981年。

常用の助剤、試形剤及び充剤剤の例は、ゼラチン、天然糖、例えば蔗糖又は乳糖、レシチン、ペクチン、澱粉（例えばトウモロコシ澱粉並びに澱粉誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸、チロース（*Tylose*）、滑石、ヒカゲノカズラ属（*Lycopodium*）、珪酸（例えばコロイド状）、果糖、トラガント、塩化ナトリウム、ステアレート、特に飽和の12～22個のC-原子を有する脂肪酸のマグネシウム及びカルシウム塩（例えばステアレート）、平均分子量200～20000、疎性200～5000、特に200～1000を有するポリエチレングリコール又はそれらの混合物及び／又はビニルピロリドン

よりなる重合体及び／又はビニルピロリドン及び酢酸ビニルよりなる共重合体、脂肪酸飽和又は不飽和脂肪酸（C-原子2～22、特にC-原子10～18）と1個の脂肪酸アルコール（C-原子1～20個）又は多価アルコール、例えばグリコール、グリセリン、ジエチレングリコール、ペンタエリスリット、ソルビット、マンニト等（これらは場合によりエーテル化されていてもよい）とのエステル、安息香酸ベンジル、ジオキソラン、グリセリンホルマール、テトラヒドロフルフリールアルコール、 $C_1 \sim C_{12}$ -アルコールとのポリグリコールエーテル、ジメチルアセトアミド、ラクタミド、ラクテート、炭酸エチル、シリコン（特に平均粘性のポリジメチルシロキサン）、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、アラビアゴム、アルギン酸、ステアレート、脂肪及び同様に作用する物質である。

投薬形はその他に界面活性物質を含有してよ

い。例として次のものが挙げられる：アルカリ石鹼、例えば高級脂肪酸のアルカリ金属塩（例えば、パルミチン酸-Na、ステアリン酸-Na）又はそれらの誘導体（例えばNa-リチノレート-硫酸エステル）；高級脂肪酸アルコールと炭酸又はクロルスルホン酸との反応により生成しかつ例えばナトリウム塩として使用される硫酸化（*sulfuriert*）化合物又はスルホン化合物（例えばラウリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチルスルホン酸ナトリウム）；胆汁酸の塩；サポニン；四級アンモニウム化合物；ソルビタンの部分脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル及び脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンの脂肪酸アルコールエーテル；蔗糖の脂肪酸エステル；ポリグリセロールの脂肪酸エステル；蛋白質；レシチン。

特に圧縮錠剤（*Komprimat*）を製造すべき

場合には、投薬形はセルロースを含有してもよい。そのようなものとしては次のものが重要である：種製セルロース（例えばエルセマ（Elcema）<sup>(6)</sup>として市販）又は例えばアビセル（Avicel）<sup>(6)</sup>の名で市販されている微晶質セルロース。しかし結合剤作用を有する他の原料、例えば無水水素カルシウム、乳糖、澱粉（例えば馬鈴薯澱粉、トウモロコシ澱粉、粟澱粉、例えばスターチ（Starch）1500/コロロン（Coloron）、ブドウ糖、マンニト、蔗糖を使用することもできる。

更に投薬形は沈殿抑制剤、例えば表面積50～500 m<sup>2</sup>/g、特に100～400 m<sup>2</sup>/g（BET-法により測定）を有する高分散性の珪酸を含有してよい。これは市販で、例えばエロージル（Aerocil）<sup>(6)</sup>の名で得られる。

更に投薬形中の離剤剤の使用が重要である。そのようなものとして次のものが挙げられる：滑石又はシリコン化滑石、ステアリン酸カルシウム及びマгнеシウム、ステアリン酸、パラ

フィン、硬化脂肪及び油、シリコン油エマルジョン。

他の助剤としては分解をひき起す物質（いわゆる崩解剤）が重要であり、例えば交差網状化ポリビニルピロリドン、ナトリウムカルボキシメチル澱粉、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ホルムアルデヒドゼラチン、ホルムアルデヒドカゼイン、ポリアクリル酸及びウルトラアミロペクチン（Ultraamyllopektin）。

溶液及び懸濁液の製造には例えば水又は生理学的に溶解性の有機溶剤、例えばエタノール、1, 2-プロピレングリコール、ポリグリコール及びそれらの誘導体が重要である。注射可能な溶液又は懸濁液には例えば無害の腸管外で溶解性の希釈剤又は溶剤、例えば水、1, 3-ブタンジオール、エタノール、1, 2-プロピレングリコール、水と混合したポリグリコール、リンガー（Ringer's）溶液、高張性の食塩溶液が重要である。

更に安定剤、色料、抗酸化剤及び触媒剤（例

えばエタレンジアミノテトラ酢酸）等の添加が可能であり並びに酸、例えばクエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸の添加が可能である。

抗酸化剤としては例えば亜亜硫酸ナトリウム、システイン、アスコルビン酸及びそのエステル（例えばパルミテート）、フラボノイド、没食子酸、没食子酸-アルキルエステル、ブチルヒドロキシアニソール、ノルジヒドログアイアレナ酸（Nordihydroguajarsäure）、トコフェロール並びにトコフェロール+協力剤（重金屬が強化によつて組合する物質、例えばレジテン、アスコルビン酸、クエン酸、無機）を使用する。

保存剤としては例えばソルビン酸、p-ヒドロキシ安息香酸エステル（例えば、低級アルキルエステル）、安息香酸、安息香酸ナトリウム、トリクロイソブチルアルコール、フェノール、クレゾール、塩化ベンゼンとニウム及びホルマリン誘導体がこれに該当する。

助剤のための可助剤としては次のものが重要

である：クエン-及び酒石酸エステル（アセチルトリエタール、アセチルトリブチル、トリブチル、トリエチル-シトレート）；グリセリン及びグリセリンエステル（グリセリンジアセテート、トリアセテート、アセチル化のモノグリセリド、ヒマシ油）；フタル酸エステル（ジブチル、ジブチル、ジブチル、ジメチル、ジプロピル、D-（2-メトキシ又はエトキシエチル）-フタレート、エチルフタリル-及びブチルフタリルエチル-及びブチルグリコレート）；アルコール（プロピレングリコール、種々の鎖長のポリエチレングリコール）、アジペート（ジエチル、ジ（2-メトキシ又はエトキシエチル）アジペート）；ベンゾフェノン；ジエチル-及びジブチルセバケート、ステアレート、タルトレート；ジエチレングリコールジプロピオネート；エチレングリコールジアセテート、ジブチレート、ジプロピオネート；トリブチルホスファート、トリブチリン；ポリエチレングリコールソルビ

タンモノオレエート；ソルビタンモノオレエート。

遅延成分もしくは被覆物質の塗布のために、水性溶剤、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭素、ハロゲン化された溶剤、環状脂肪族芳香族、複素環溶剤及びそれらの混合物を使用することができる。典型的な溶剤は特にアセトン、ジアセトン-アルコール、メタノール、エタノール、イソプロピル-アルコール、ブチル-アルコール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ノルブチル、メチルイソブチル-ケトン、メチル-プロピル-ケトン、ノロヘキサン、ノロヘプタン、エチル-グリコール-モノエチル-エーテル、エチレン-グリコール-モノエチル-アセテート、メチレン-ジクロリド、エチレン-ジクロリド、プロピレン-ジクロリド、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、エチル-エーテル、イソプロピル-エーテル、シクロヘキサン、シクロ-オクタタン、ベンゾ-

ル、トルオール、ナフサ、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、水及びそれらの混合物例えばアセトン及び水、アセトン及びメタノール、アセトン及びエチルアルコール、メチレン-ジクロリド及びメタノール及びエチレン-ジクロリド及びメタノール並びにそれらの混合物である。この溶剤は被覆工程中に再び除去される。本発明による投薬形は製法に関係なく、それが作用物質アゼラスチン又はその生理学的に相容性の塩を溶解速度1時間当たり0.05〜5mgで体液中に放出もしくはこれに移らせることを特徴とする。

投薬表示は常に塩基としてのアゼラスチンに關係する；アゼラスチンの塩を使用する場合に は分子量に相應して換算する。

本発明による調製剤中のアゼラスチン作用物質の含量は、

a) 経口使用すべき投薬形では、

アゼラスチン作用物質0.1mg〜50mg、殊に0.2mg〜30mg、特に0.5mg〜20mgであり、

い。

特に有利な遅延成分は次のものである：

a) 陽イオン交換体

ポリ(スチロール、ジビニルベンゼン)スルホン酸-ナトリウム(例えばアンバーライト(Amberlite)® IRP 69)。アゼラスチン(塩基)1部に対して例えばアンバーライト® IRP 69 3〜10部を使用する。

b) 被覆物質

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート

アゼラスチン1部に対してヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート55(1.5〜3部)

エチルセルロース

アゼラスチン1部に対してエチルセルロース0.1〜1部

ユードラキント樹脂(例えばユードラキット® R 8)

アゼラスチン1部に対してユードラキット®

前記の単一用量を1日当たり1〜5回、殊に1〜3回、特に1〜2回使用してよく、

b) 腸管外で使用すべき投薬形(静脈内、筋内、皮下、腹腔内)では、

アゼラスチン作用物質0.1mg〜500mg、殊に0.2mg〜400mg、特に0.5〜250mgであり、

前記の単一用量を1ヶ月当たり1回(例えば皮下で適用すべき慢性込み込みの場合)から1日当たり3回、殊に1ヶ月当たり1回から1日当たり2回、特に1ヶ月当たり1回から1日当たり1回投与してよく、

c) 皮膚に使用すべき投薬形(例えば硬膏)では、

アゼラスチン作用物質5mg〜500mg、殊に10mg〜3000mg、特に30mg〜2000mgであり、

前記の単一用量を1日当たり1回から1ヶ月当たり1回、殊に全3週間に1回から全3週間に1回、特に全1回から全2週間に1回投与してよ

R 8 0.01 ~ 0.1 部

- c) 浸透作用を有する作用物質含有の膜及び出入口を有する半透層:

酢酸セルロース 82% 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 18% よりなる 100 ~ 300  $\mu$ m 厚度の膜

- d) 封入物質

ヒドロコロイド (Hydrokolloid)、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース:

アゼラスタン 1 部に対してヒドロコロイド 2 ~ 10 部

ユードラザット<sup>®</sup> R 8:

アゼラスタン 1 部に対してユードラザット<sup>®</sup> R 8 10 ~ 15 部

グリセリンジトリアルミトステアレート (例えばプレシロール・アト (Precirol Ato) 5) アゼラスタン 1 部に対してプレシロール・アト 5 1 ~ 10 部。

1 時間当り 0.05 ~ 5 ㎎ の請求された作用物質放出は明細書中の対応する記載と結びついた

ロピルメチルセルロース (2% の水溶液:

40000 P (市販品: 例えばメトセル

(Methocel) E 4 M プレミウム (Premium)))

960 g、噴霧乾燥された乳糖 1320 g 及びステアリン酸マグネシウム 20 g と、混合しかつ混合物を重量 1200 ㎎、直径 6 mm 及び曲半径 6 mm の錠剤に打錠する。

それに関連して錠剤に常法により、胃酸可解の又は胃酸浸透性のもしくは胃酸抵抗性の薄膜被覆を備えることができる。

胃酸抵抗被覆の製造のために、錠剤 1000 g に次の懸濁液約 1000 g を例えば糊衣釜中で噴霧させる:

アセトン 480 g 中にセルロースアセテートフタレート 63 g を溶かす。この溶液にフタル酸ジエチルエステル 21 g、ジクロルメタン 30 g 及びメタノール 131 g を加入する。得られる溶液中に二酸化チタン 4.4 g を均質に懸濁させる。

噴霧は連続して行なわれ、この除噴霧相の間

方法請求の手段により所望の範囲で適応する。この範囲内で一定の放出速度が達成されねばならない場合には、例えば次のように行なつてよい:

- 1 記載された方法での作用物質の被覆もしくは封入の製造。
  - 2 放出媒体として 0.1 M HCl (2 時間) 及び稀硫酸緩衝液 pH 6.8 (続いて) の使用下での投薬形からの作用物質放出の試験。
  - 3 a) 放出が高すぎると判明する場合: 遅延成分の割合の増加及び/又は水溶性の助剤の割合の低下。浸透活性物質の割合の低下。
  - b) 放出が低すぎると判明する場合: 遅延成分の割合の低下及び/又は水溶性助剤の割合の増加。浸透活性物質の割合の増加。
- 一般に 1 時間当りアゼラスタン 1 ㎎ の放出速度が望まれる。

〔実施例〕

例 1:

アゼラスタン塩酸塩 1000 g をヒドロキシプロ

で加熱乾燥空気を吹き込むさせる。

遅延錠剤はアゼラスタン塩酸塩 5 ㎎ を含有する。

例 2:

アゼラスタン塩酸塩 12 g、ユードラザット<sup>®</sup>

RSPM 20 g、滑石 250 g 及び乳糖 200 g を混合しかつ混合物にグリセリントリアセテート (商標例えばトリアセチン (Triacetin)) 12.7 g 及びユードラザット<sup>®</sup> R 8 12.5 (127.3 g) よりなる混合物約 140 g で覆らせる。微細組成物をメッシュ巾 1 mm の篩を通して常法で顆粒化しかつ室温での乾燥後に糖衣釜中でユードラザット<sup>®</sup> R 8 12.5 (909 g) 及びトリアセチン 91 g よりなる混合物を噴霧ピストルを用いて噴霧する。得られる乾燥顆粒を他の助剤の添加なしに、重量 300 ㎎ 及び直径 10 mm の両凸の錠剤に打錠する。

錠剤は遅延錠剤におけるアゼラスタン塩酸塩 5 ㎎ を含有する。

例 3:

アゼラスチン HCl 5.0 g を酒石酸 1.00 g、乳糖 2.50 g、微晶質セルロース (アビスル (Avicel) PH 101) 1.0 g 及びヒドロキシプロピルセルロース (5% の溶液の粘度: 7.5 ~ 1.50 cps (例えば市販名: クルセル (Klucel) LF)) 7 g を混合しかつ混合物をヒドロキシプロピルセルロース (5% の水溶液の粘度: 7.5 ~ 1.50 cps (例えば市販名: クルセル LF)) の 6.25% の水溶液 6.0 g とこねる。湿潤組成物を孔径 1 mm の穿孔金属篩板を通して圧縮しかつ生じた素状物を球状化機 (Spheroniser) 一盤上で処理により常法で分割しかつ丸くする。得られるペレットを乾燥しかつ篩分する。篩分 800 ~ 1200  $\mu$ m のペレット 3.00 g を、タロロホルム 7.20 g 中のエタニルセルロース (商標: エトセル・タイプ (Ethocel Type) N 22) 4.25 g 及びポリエタレングリコール 1.500 g (参照例えばカーボワックス 1540) 3.75 g よりなる溶液で動動層装置中で噴霧により被覆する。

(ヘベルライン (Heberlein) 被覆強度試験器)

錠剤はアゼラスチン HCl 5 mg を含有する。

USP XXI (ゲイソリユーションテスター・アパラツス (Dissolution Tester Apparatus) 2、溶解媒体: 0.1 N HCl 500 ml、回転数: 120 Upm) の装置中の作用物質放出は次のようである:

(作用物質放出の表示 (%))

	調 剤		
	1	2	3
5 分後	4	31	50
6 0 分後	20	76	100
12 0 分後	36	96	
18 0 分後	55		
24 0 分後	74		
30 0 分後	86		
36 0 分後	93		

例 5:

アゼラスチン塩酸塩 1.00 g、酒石酸 200 g、

前記で得られる被覆ペレット 5.0 mg を 3 の大きさの硬質ゼラチンカプセルに詰める。

硬質ゼラチンカプセルは連続調製におけるアゼラスチン塩酸塩 4.4 mg を含有する。

例 4:

本発明による投薬形の製造は膨潤物質中の封入によつて行なわれる:

次の物質を混合する:

(表示はグラム)

	調 剤		
	1	2	3
アゼラスチン塩酸塩	50	50	50
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトセル K 4 M)	480	192	96
乳 糖	660	948	1044
ステアリン酸マグネシウム	10	10	10

混合物を打錠機上で重量 1.20 mg 及び直径 6 mm の平面錠剤に打錠する。

厚さ mm	3.25	3.15	3.05
破断強度 (N)	47	48	50

乳糖 5.00 g 及び微晶質セルロース 7.00 g を混合しかつ精製水 7.00 g とこねる。湿潤組成物を孔径 1 mm の穿孔金属篩板を通して圧縮しかつ生成した素状物を球状化機一盤上で処理により常法で分割しかつ丸くする。得られるペレットを乾燥しかつ篩分する。

篩分 800 ~ 1250  $\mu$ m のペレット 1.000 g に次により製造される懸濁液を噴霧する:

精製水 1.90 g 中にポリソルベート (Polysorbate) 80 (0.6 g) を溶かしかつ溶液中にトリエタニトレート 4.0 g を乳化させる。得られる乳化液に、少量のトリメチルアミンニウムエタグリレートクロリドを有するブタリル-及びメチルクロリドエステルよりなる共重合体 (= ユードラザット<sup>®</sup> R 830 D) の 3.0% の水性分散液 8.00 g を添加しかつ約 1.0 分間攪拌する。

精製水 8.60 g 中に滑石 1.092 g 及びシリコン消泡油 (シメチコン (Simethicone) 0.2 g

を懸濁させる。この懸濁液を前記で得られた分散液中に撹拌混入する。

それで得られるラツカー-懸濁液のペレット上への塗布は常法で、例えば振動層噴霧造粒機の使用下で供給空気温度  $40 \sim 50^\circ\text{C}$  及び退出空気温度最高  $40^\circ\text{C}$  で行なわれる。ペレットの乾燥は同じ条件下で行なわれる。

乾燥ペレットの総重量が  $104.2\text{g}$  になるような多くの量の前記のラツカー-懸濁液によつて充填される。

塗布されたペレットを3の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に  $78.1\text{mg}$  の量で詰める。硬質ゼラチンカプセルは遅延崩壊におけるアゼラスチン塩酸塩  $5\text{mg}$  を含有する。USP XXI の装置 (ダイスソリユーションテストター・アパラツス2、分解媒体:  $0.1\text{N HCl } 500\text{ml}$ 、回転速度:  $120\text{rpm}$ ) 中でのカプセルからの作用物質の放出は次の通りである:

1 時間後	$3.0\text{mg} \pm 6.0\%$
2 時間後	$4.5\text{mg} \pm 9.0\%$

の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に詰められる場合には、硬質ゼラチンカプセルは遅延崩壊におけるアゼラスチン塩酸塩  $1\text{mg}$  を含有する。USP XXI の装置におけるカプセルからの作用物質の放出は次の通りである (例5におけるような試験の際の条件):

1 時間後	$0.05\text{mg} \pm 5\%$
2 時間後	$0.10\text{mg} \pm 10\%$

すなわち作用物質放出は1時間当り  $0.05\text{mg}$  である。

#### 例8:

各々強酸性の陽イオン交換体に結合した、アゼラスチン  $6\text{mg}$  を有するカプセル又は  $5\text{mg}$  中にアゼラスチン  $6\text{mg}$  を有する懸濁液。

アゼラスチン塩酸塩  $8.48\text{g}$  を精製水  $4\text{g}$  中に溶かす。この溶液にステアロールスルホン酸-ジビニルベンゼン-共重合体 (網状化度  $8\%$ ) (市販品: 例えばアンバーライト<sup>®</sup> IR 120)  $7.15\text{g}$  を懸濁させかつ懸濁液を3時間撹拌する。次いで懸濁液をガラス吸引濾過器を通して

すなわち作用物質放出は1時間当り  $3\text{mg}$  である。

#### 例6:

例5に記載したように作業するが、ただ乾燥ペレットの総重量が  $112.7\text{g}$  になるような多くの量で、例5に挙げたラツカー-懸濁液によつて充填される。次いで乾燥ペレットを3の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に  $84.5\text{mg}$  で詰める。硬質ゼラチンカプセルは遅延崩壊におけるアゼラスチン塩酸塩  $5\text{mg}$  を含有する。USP XXI の装置中でのカプセルからの作用物質の放出は次の通りである (例5におけるような試験の際の条件):

1 時間後	$0.25\text{mg} \pm 5\%$
2 時間後	$0.50\text{mg} \pm 10\%$

すなわち作用物質放出は1時間当り  $0.25\text{mg}$  である。

#### 例7:

例6に記載したように作業する。

例6で得られるペレット  $16.9\text{mg}$  によつて3

濾過しかつ得られる濾液を精製水そのつど  $300\text{ml}$  で2回洗浄しかつ洗浄水を良好に吸引濾過する。

ゼラチン (等電点  $6 \sim 7.6$ 、分子量  $25000 \sim 35000$ ) (市販品: ゼリタ<sup>®</sup> (Gelita)、ドイツエ・ゼラチンファブリケン (Deutsche Gelatinefabriken)、エベルバツハ (Eberbach)/ネツカー (Neckar))  $5\text{g}$  をビーカー中で精製水  $800\text{g}$  中の1規定の塩酸  $5\text{g}$  の溶液中に溶かす。前記で得られた濾液を溶液中に懸濁させかつ懸濁液を1時間撹拌する。次いで懸濁液をガラス吸引濾過器を通して濾過しかつ得られる濾液を精製水そのつど  $200\text{ml}$  で2回洗浄しかつ洗浄水を吸引濾過する。

濾液を  $60^\circ\text{C}$  で乾燥させる。乾燥生成物を4の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に  $62\text{mg}$  で詰める。

硬質ゼラチンカプセルは、強酸性の陽イオン交換体に結合したアゼラスチン  $6\text{mg}$  を含有する。

$5\text{mg}$  中にイオン交換体に結合したアゼラスチン

シ6kgを含有するシロップ剤を次のようにして得る：

精製水7.4kgを90～95℃に加熱しかつそれにプロピル-4-ヒドロキシベンゾエート0.002kg及びメチル-4-ヒドロキシベンゾエート0.013kgを溶かす。70℃に冷却した溶液にヒドロキシエチルセルロース（平均重合度：250）0.020kg及び白糖3.0kgを溶かす。

25℃に冷却後、キイチゴ-香料3g及び変性澱粉（スターチ（Starch）1500<sup>®</sup>／コロルコン（Colorcon））0.2kgを攪拌下で溶解もしくは懸濁させる。懸濁液に乾燥させた、アゼラスチン負荷のイオン交換体124gを攪拌混入する。引抜き懸濁液に精製水を11.0kg（10gに相当する）まで満たす。

USPXXIの範囲（ダイスリムーションス、ター、アバランズ2、分解媒体塩化ナトリウム500mg（0.9%）、回転速度：100rpm）におけるカプセル又は懸濁液5mlからの作用物

質の解除は次の通りである：

1時間後	25%
2時間後	40%
3時間後	50%
4時間後	58%
5時間後	65%
6時間後	69%
7時間後	72%
8時間後	75%

この点毎時間分解媒体を新しくする；放出のための得られる値を加算する。

代理人 丹理士 矢野敏雄

